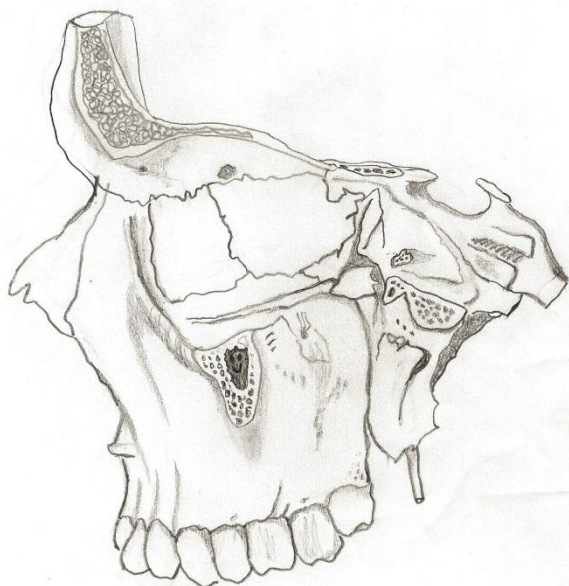


Juvenile nasofaryngeale angiofibrom

Et sammendrag av nyere artikler, med spesiell
fokus på patogenese og etiologi.

Stud.med. Gro Amundsen Svendsen

21.09.2008



Veileder: prof. Morten Boysen, Rikshospitalet

Abstract

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare and potentially dangerous disease, preferentially seen in puberty of boys. Based on a review of the literature presented over the last 10 years my goal was to gather information of the true identity, i.e. histopathology, site of origin of this disease. It has not yet been decided whether JNA is a tumor or merely a vascular malformation. The most likely site of origin is in or close to the pterygoidpalatine fossa. Neither the most likely theory regarding the etiology – some kind of hormonal dysregulation, nor studies on genetic factors has disclosed the true character of this disease. As the true nature of this disease still is lacking, the most obvious path to further knowledge is an attempt to investigate the tissue at the proposed site of origin.

Sammenfatning

Juvenile nasofaryngeale angiofibrom (JNA) er en sjelden, men potensielt farlig sykdom, som hovedsaklig finnes hos gutter i puberteten. Mitt mål var å finne informasjon om JNA's etiologi, dette basert på en gjennomgang av litteratur presentert de 10 siste årene. Det er ikke enighet om JNA skal klassifiseres som en tumor eller mer som en vaskulær malformasjon. "Site of origin" er sannsynligvis i eller i nærheten av fossa pterygopalatina. Verken teorier som hormonell dysregulering eller studier på genetiske faktorer har kunnet gi svaret på gåten angående etiologien til JNA. Den mest opplagte veien videre i forløpet nå, er om man kunne gjøre et forsøk på å finne ut hva slags vev som befinner seg på det antatte "site of origin".

Innhold	
Historie	4
Synonymer	4
Definisjon	4
Insidens	5
Symptomer	6
”Site of origion” og vekstmønster	6
Diagnose og klassifikasjoner	7
Patogenese/Etiologien	7
1) Hormoner og nukleære reseptorer	7
2) Vaskulære malformasjoner	9
3) Genetikk	10
4) Vev på basis cranii	12
Behandling	12
Prognose	14
Differential diagnoser	15
Resyme	15
Addendum	16
Forklaring på forkortelser	17
Litteraturliste	18

Historie

Windfuhr et al. innleder sin artikkel fra 2004 med å referere Acuna (1956) og Härmä (1958). Her fortelles det at kirurgiske inngrep på ”harde nesepolypper” kan finnes så langt tilbake i tid som til Hippokrates (470-410 BC). De refererer også til den første vellykkede kirurgiske behandlingen av JNA, som ble utført ved University College Hospital i London. Dette er beskrevet i Lancet i 1841. I 1873 påpekte Gosselin at nasofaryngeale fibrøse polypper forekommer utelukkende hos gutter/unge menn. Han så også at noen gikk i regress jo eldre pasienten ble, mens andre måtte fjernes kirurgisk. Navnet ”juvenile nasopharyngeal fibrom” ble først brukt av Chauveau i 1906. (37) Friedberg lanserte navnet angiofibrom i 1940. (25) På slutten av 40-tallet og begynnelsen av 50-tallet kom det teorier som pekte i retning av at dette kunne være en ubalanse i kjønns hormoner. På 1960 og 1970-tallet ble det derfor anbefalt å bruke østrogen for å redusere tumor og minske den intraoperative blødningen. Østrogen brukes ikke i dag pga bivirkninger, som sekundære feminine trekk og risikoen for kardiovaskulære komplikasjoner. (8)

Synonymer

Juvenile nasofaryngeale angiofibrom beskrives på mange forskjellige måter. ”En sjelden, histologisk benign, neoplasme” (6,7,17), ”lokalt aggressiv vaskulær tumor” (1), ”en uvanlig tumorliknende lesjon” (3), ”sjelden, histologisk benign, lokalt invasiv tumor eller vaskulær malformasjon i nasopharynx.” (33) er noen av beskrivelsene. Det de lærde strides noe om, er om tumoren er innkapslet (30) eller ikke (4, 20, 32, 35, 36, 39), og i enkelte tilfeller om det er en tumor eller faktisk bare en vaskulær malformasjon. Det man enes om, er at JNA er en benign tilstand, men lokalt aggressiv og den er veldig sjelden. Noen bruker også betegnelsen retronasalt angiofibrom, men juvenile nasofaryngeale angiofibrom evt. juvenilt angiofibrom er brukt i dag fordi det både sier noe om histologi, lokalisasjon og når tumor opptrer.

Definisjon

Klinisk er JNA en vaskulær tumor som forekommer hos gutter, fortrinnsvis i puberteten. I noen publikasjoner forekommer det pasienter opp til 25 år (4, 16, 35). Dette uten at det er noen hormonelle forklaringer. Grunnen til denne høye alderen kan være at pasienten kommer sent til doktoren, evt. det kan skyldes ”doctors delay”. Det kan også hende at noen tumorer har et lavt vekstpotensial. (personlig meddelt, prof. Boysen)

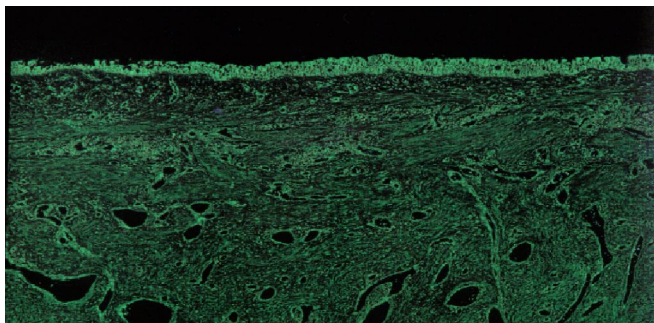


Fig.1 Tumor med tallrike tynnveggede kar. Overflaten er kledd med respiratorisk epitel.

Histologisk blir tumoren beskrevet på flere forskjellige vis – prolifererende, irregulære vaskulære kanaler i et fibrøst stroma. Stroma består av tykke celler som er spolfornede (spindeled) eller stjerneformede (stellate shape) og som kan produsere flere typer kollagene fibre. (1, 13, 16). Det er mest av kollagen type I, men også kollagen type III er funnet rundt middels store årer. Cellene i stroma kan variere noe i utseende, men stort sett representerer de en cellepopulasjon som

består av fibroblaster og myofibroblaster. (3, 16) Valanzano et al. drar en parallell til erektilt vev; ”kavernøse vaskulære kanaler i et myxoid stroma av fibroblaster og myofibroblaster.”

Blodårene i denne veldig vaskulære tumoren mangler et kontinuerlig muskulært lag, og dette er en forskjell fra erektile vev. (15) Dette kan derimot si noe om hvor vanskelig det er å kontrollere blødninger.(4)

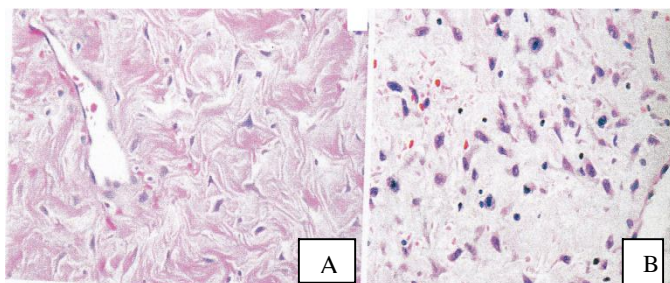


Fig.2 Stroma i tumor varierer fra meget tett keloidliknende kollagen (A), til et løsere med mindre kollagen (B).

Da WHO i 1991 reviderte klassifikasjonene av tumor i den øvre respiratoriske trakt og ørene ble nasofaryngeale angiofibrom satt i kategorien "benign bløddvevstumor i nasopharynx". I WHO's reviderte utgave av "Histological typing of soft tissue tumores" fra 1994 ble nasofaryngeale angiofibrom klassifisert som "miscellaneous tumores" (tumor bestående av forskjellige typer vev) (3)

Revisjon av 2005 beskriver JNA; " Den del av tumor som inntar nesehulen vil være dekket av respiratorisk epitel. Tumor er en høyt cellulær og rikt vaskulær mesenchymal neoplasme som involverer nasopharynx hos hankjønn. Mastceller er observert, men ingen andre inflammatoriske celler er vanligvis tilstedet. Lesjoner som har stått lenge viser økt mengde fibrose og er mindre vaskulære. Elektronmikroskopisk er det sett at stromacellene inneholder lobulære kjerner, intranukleære vesikler, varierende mengde ru endoplasmatiske retikulum, og tynne filamenter, hemidesmosomer, fokal basal lamina og prominente pinocytære vesikler, som kan tyde på en hybrid mesenchymal celle (myofibroblast)." (22)

Blodårene i JNA er av forskjellig størrelse, og de ligger i et vanligvis tett stroma. Forholdet blodårer/stroma varierer fra tumor til tumor, og også innen samme tumor. Blodårene følger ikke et fast mønster eller system innen samme tumor. Blodårene kan derimot deles inn etter størrelse. De varierer fra kapillærer, til større årer. De større årene er alltid karakterisert av et variabelt lag med glatt muskulatur. Muskellaget kan variere selv innen samme år. Uansett hvor irregulære disse blodårene synes å være, har alle alltid et kontinuerlig endotelag. Dette celledaget er helt normalt endotel, og består av akkurat det samme som annet endotel; de uttrykker vimentin, F VIII-reseptor antigen og har en affinitet for UEA I. Endotelcellene i de små årene uttrykker også økt mengde CD34-antigen, noe som er en indikasjon på aktiv angiogenese. En annen vekstfaktor som påvirker angiogenesen, bFGF, er også å finne i de små årene. TGF-beta1 derimot er i finne i både små og store årer. (3) Jo lenger utover i forløpet man kommer, desto mer fibrøst vev utvikles det i tumor. Dette er beskrevet som en faktor som ser ut til å minske blødningstendensen noe. (4) Sennes et al. derimot, mener å ha funnet at blødningen er mer relatert til hvor fragile årene er enn til hvor mange de er. (31)

Insidens

Prof. Boysen ved ØNH-avdelingen på Rikshospitalet har ingen sikre tall fra Norge, men mener det neppe er mer enn 6-8 pasienter pr. år. Grovt sett 1-2 per mill. (personlig meddelt – eget estimat, ikke eksakt) Tumoren er meget sjelden, og fortsatt er det noen ØNH-leger som forsøker seg på biopsi. Det kan få meget alvorlige konsekvenser for pasienten, pga tumors uttalte kar-rikdom kan gi alvor blødninger.

Symptomer

De fleste artikler forteller om en "triade" av symptomer" evt. beskrives det som *kardinalsymptomer*; epistaxis, ensidig nesetetthet og følelsen av å ha noe i nesen (obstruksjon). Dette er, i begynnelsen, ikke smertefullt. Sekresjon vil også forekomme, fordi tumor obstruerer nesekaviteten. (31) Stenose vil føre til infeksjon. (prof. Boysen, personlig meddelt). Etter hvert vil ansiktet kunne bli deformert (33) og det kan komme symptomer på orbital innvekst med dislokasjon av bulbos, (13) evt. intrakraniell ekspansjon. (9-11, 20, 21, 27, 28, 32, 38)

"Site of origion" og vekstmønster

I artikkelen til Hillel et al. (2005) er det referert til en artikkel skrevet av Lloyd et al. (1998). De fant at ved bruk av biplan CT har det vært mulig å finne "site of origion". Basert på denne studien tror de at tumoren starter i fossa pterygopalatina, posteriori til ganglion

pterygopalatinum ved utgangen av canalis pterygoideus. (19) Howard et al. mener også å ha bevist i sin artikkel fra 1998, at startpunktet for tumoren må være i fossa pterygopalatina, i recessen bak ganglion sphenopalatinum. Når tumor sprer seg til nesen og nasopharynx kommer den gjennom foramen sphenopalatinum. (25) Flere andre forfattere mener at tumoren oppstår ved foramen sphenopalatinum, og det blir av flere referert til den superiore delen av foramen (9, 17, 31, 32)

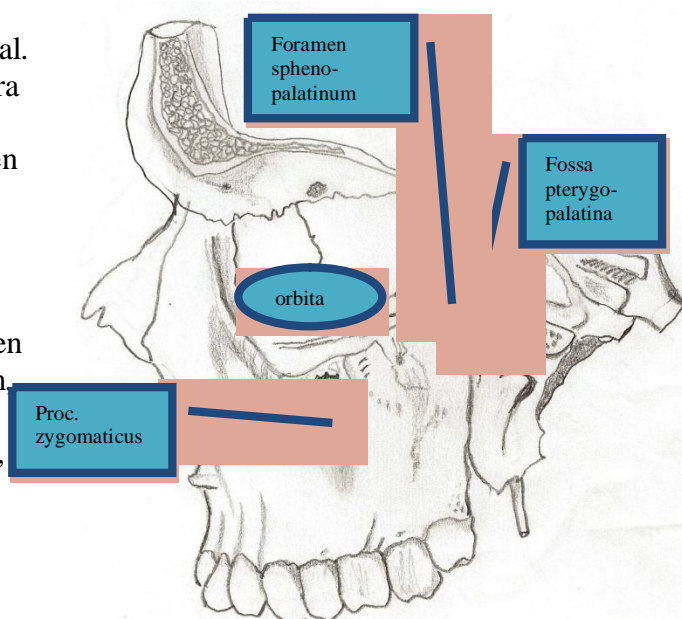


Fig 3. Egen skisse. Saggittalsnitt gjennom midten av orbita, lateralt.

Tumor vokser i retning av minste motstand, skyver nærliggende strukturer til side og med sitt trykk eroderes ben. Den sprer seg til nasofarynx, orbita, skallebasis og så intrakranielt. JNA er beskrevet som en

benign tumor, selv om den eroderer og ødelegger ben. (Tewfik et al., 1999 i Abraham et al., 2001) Andrews et al. (1989) beskriver et spredningsmønster som strekker seg medialt inn i nesekaviteten eller nasopharynx, eller lateralt inn i fossae pterygopalatina og infratemporalis. Tumor kan videre spre seg vertikalt fra fossa pterygopalatina gjennom fissura orbitalis inferior til orbita og medføre dislokasjon av bulbos. Fra fossa infratemporalis sprer den seg superior gjennom basis av processus pterygoideus og når fossa cranii media. (9) Det er generelt to veier tumor infiltrerer intrakranielt. Den ene er via skallebasis like ved processus pterygoideus lateralt for a. carotis interna, den andre er gjennom den posteriore veggen av sinus sphenoidale og inn i sinus cavernosus. (39)

Da dette er en meget vaskulær tumor er det viktig å vite noe om vaskulariseringen av tumor. De vanligst årene som bidrar til vaskularisering av tumoren er a. maxillaris. Når tumor tiltar i størrelse trenger den økt blodtilførsel. Da kan også andre grener fra a. carotis externa og i

noen tilfeller også internagrener, f.eks a. pharyngeal ascendens være involvert. (Jacobsson et al., 1998 i Cansiz et al., 2006)(39)

Diagnose og klassifikasjoner

Røntgen vil avsløre en oppfylning i nasopharynx. Det vil også være en forskyving av laminae på proc. pterygoideus (Holman-Miller sign). For å stille diagnosen JNA gjøres CT med kontrast og MR. CT, koronarsnitt, vil vise en bløtdelsoppfylning i den posteriore delen av nesekaviteten. Et forstørret foramen sphenopalatina, en erosjon av den posteriore marg i foramen

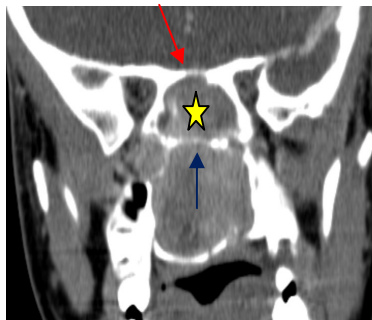


Fig.5; CT med kontrast. Coronalt snitt. Tumor utfyller nesekaviteten, fortetning i sinus sphenoidalis (stjerne), destruksjon i gulvet av sinus sphenoidalis (blå pil), muligens også i taket (rød pil).

sphenopalatina og benet bak, som dannes av proc. sphenoidale på os palatine og proc. pterygoide lamina medialis, i kombinasjon med at MR også viser et angiofibrom, gir diagnosen. (25)
Destruksjon av lamina medialis proc. pterygoideus er første tegn på tumor og vil alltid være destruert. Patognomonisk for angiofibrom (personlig meddelt, prof. Boysen)

Det viktige er å finne ut hvor tumor er lokalisert og utbredelsen. (10) Det er også viktig å vite blodtilførselen til tumor. Det gjøres derfor alltid angiografi preoperativt. Dette er også viktig i

forhold til preoperativ embolisering. (22)



Fig. 4; CT med kontrast. Saggittalt snitt. Tumor utfyller bakre del av nesekaviteten og øvre del av nasofarynx (piler)

Det finnes forskjellige måter å klassifisere tumor på – Fisch, Andrew et al., Radkowski og Candler et al. Alle klassifiseringene bygger på graden av tumors utbredelse og hvor operabel den er.

Man må vurdere permeabilitet og eventuelle konsekvenser av et inngrep. Dette er tung og potensielt farlig kirurgi. Avanserte svulster gjøres alltid i samarbeid ØNH-kirurg og nevrokirurg. ØNH avd. på Rikshospitalet har i en årrekke hatt samarbeid med hodehalskirurger og nevrokirurger i London. De mest avanserte svulstene henvises dit. (personlig meddelt, prof. Boysen)

Patogenese/Etiologien

Det finnes mange forskjellige teorier på dette feltet, og jeg velger å gjøre en grovinndeling på 4 forskjellige teorier;

1) **Hormoner og nukleære reseptorer**

Denne type tumor forekommer hos gutter i pubertetsalder og unge menn. Noen artikler hevder å ha funnet denne type tumor hos jenter/damer (18), men hvis hunkjønn er affisert må androgen insensivitet syndrom utelukkes er det skrevet fra WHO i 2005. (22)

Så tidlig som i 1948 ble det observert at pasienter med JNA virke seksuelt underutviklet. Det ble også beskrevet at tumor gikk i regress bare etter fullt utviklet sekundære kjønnskarakterer. Man tenkte seg da en sammenheng mellom en ubalanse i steroid hormonene og utvikling av JNA. (Martin et al., 1948 i Coutinho-Camillo et al., 2007) JNA ble så beskrevet å oppstå som følge av for store mengder androgener, og det ble registrert reduksjon i tumor når pasienten ble behandlet med østrogener. (Schiff, 1959 i Coutinho-Camillo et al., 2007) Østrogenbehandling ble også forsøkt av flere andre, som også kom fra til at tumor ble redusert i størrelse ved behandling med østrogen. (Johnsen et al., 1966; Johns et al., 1980 i Coutinho-Camillo et al., 2007). Så kom tanken om å bruke en androgen blokker for å begrense veksten av JNA. Johansen et al. (1966) fant nemlig at tumor vokste ved tilføring av testosteron. På 90-tallet ble det så gjort noen forsøk med bruk av anti-androgener. Flere studier fant at proliferasjonen av fibroblastene i tumor ble redusert ved bruk av anti-androgener (Hagen et al., 1994; Gates et al., 1992 i Coutinho-Camillo et al., 2007) Men i 2004 kom en studie som viste at reduksjonen av tumor ikke var så stor som tidligere antatt, og anti-androgener ikke er å foretrekke preoperativt. (Labra et al., 2004 i Coutinho-Camillo et al., 2007)

Med introduksjonen av hormonteorien, begynte det på 70-tallet å vise seg en interesse for hvilke reseptorer som var å finne på tumor. Teknikken for dette har siden da forandret seg fra ligandbindende teknikker til monoklonale antistoff-baserte teknikker, immunhistokjemi, som brukes i dag. Det er gjort mange undersøkelser og de viser sprikende resultater. Flere av disse resultatene er referert i artikkelen til Coutinho-Camillo et al., 2007; Johns et al. (1980) fant ingen østrogenreseptorer. Lee et al. (1980) fant at ingen av de tumorere som ble undersøkte var positive for verken østrogen- eller progesteronreseptorer, men noen var positive for androgenreseptorer. Farag et al. (1987) testet serumverdiene for kjønns-hormoner og fant at disse var verdiene var normale. De fant også androgenreseptorer i alle tilfelle de analyserte, men ingen var positive for østrogenreseptorer. Brentani et al. (1989) testet også for androgen-, østrogen-, progesteron- og glukokortikoid-reseptorer. De fant lave verdier av både østrogen og androgenreseptorer, men høye verdier for glukokortikoid-reseptorer og progesteronreseptorer. Det som kanskje var mer interessant ved denne studien av at de i tillegg fant en signifikant sammenheng mellom progesteron- og androgenreseptorer, og høyt antall endotel- og fibroblastceller. Hwang et al. (1998) fant androgenreseptorer i 18 av sine 24 tilfeller, og reseptorene ble funnet i både stromale og endoteliale celler. Gatalica (1998) studerte både tumor og nasale concha (kontrollgruppe), men fant ikke østrogen eller progesteronreseptorer i verken tumor eller kontrollene. Han fant derimot androgenreseptorer på noen endoteliale og stromale celler, men dette var også å finne i begge gruppene, ingen signifikant forskjell (8). Liang et al. (2000) (23) fikk også negativ resultat i forsøk på å finne østrogen og progesteronreseptorer i 24 tumorere som de undersøkte. Valanzano et al. (2005) postulerer i sin artikkel; fordi JNA har noen histologiske likheten med erektilett vev, tumoren oppstår nesten utelukket hos gutter i puberteten og det er funnet flere steroidreseptorer, er det sannsynlig å anta at veksten av JNA er stimulert av mannlige kjønns-hormoner. Referansene de bygger denne teorien på er fra Hicks (1973), Beham et al. (1997) og Hwang et al. (1998). (34) Saylam et al. (2006) (29) analyserte 27 tumorere og fant at 7,4% var positive for østrogenreseptorer og 33,3% var positive for progesteronreseptorer. Montag et al. (2006) fant i analyse av 13 tumorere at alle hadde østrogenreseptor-beta, både i stromale pericyttliknende celler og i endotelcellene. 5 av tilfellene var positive for androgenreseptorer, mens ingen farget for østrogenreseptor-alfa eller progesteronreseptorer. Selv om man ikke har klart å enes om tilstedeværelsen av androgenreseptorer og/eller østrogenreseptorer i tumor, virker det som om serumnivået av kjønns-hormoner på ingen måte er affisert. (8)

Schuon et al. gjorde en studie i 2006 hvor de analyserte både den subcellulære distribusjonen og mengden av flere angiogenetiske vekstfaktorer og reseptorer som muligens er involvert i JNA-vekst og vaskularisering. Mikrovaskulær tetthet ble undersøkt med antistoffer (CD31), og det ble ikke observert noen korrelasjon mellom alder, klassifisering (Fisch), tilbakefall og mikrovaskulær tetthet. Det ble gjort undersøkelser på om VEGF-reseptorene FLT-1 og FLK-1 var å finne på stromale og endoteliale celler. Under fysiologiske forhold er FLT-1 og FLK-1 uttrykt på endotelceller, men FLK-1 er også funnet på andre enn endotelceller, som tumorceller. (Fukumara et al., 1998; Hlatky et al., 1994; Pilch et al., 2001 i Schuon et al., 2006) Noe som i dette tilfellet kan understøtte det neoplastiske naturen til de stromale cellene i JNA. I studien til Schuon et al. varierte FLT-1 fra noe færre på stromale celler til noen flere på endotelcellene, og det samme gjaldt for FLK-1. Økt mengde av FLK-1 var korrelert med økt mikrovaskulær tetthet. Mengde av begge reseptorene korrelerte med hverandre innen samme tumor.

Det ble også undersøkt for TGF-beta1, bFGF og Hif-1 alfa i stromale celler og endoteliale celler. Endotelcellene uttrykker mye mer TGF-beta 1 enn stromale celler, mens det stromale TGF-beta 1nivået korrelerte med den mikrovaskulære tettheten. Liknende ble funnet for bFGF. Her fant man også en sammenheng mellom høyt bFGF nivå i stromale celler og mye fibrøst vev i tumor. Mengden av Hif-1 alfa ble også funnet å samsvare med den mikrovaskulære tettheten.

Studien konkluderer derfor med at dette støtter teorien om at JNA-vekst og -vaskularisering kommer fra faktorer skilt ut av stromale fibroblaster. (30)

Saylam et al. (2005) har undersøkt proliferasjon, angiogenese samt hormonmarkører i JNA. Resultatet av undersøkelsen på 27 tumorer var funn av PCNA og VEGF i nesten alle tumorer, og TGF-beta i flere. Dette indikerer en tumor av aggressiv og angiogenetisk karakter. Forekomst av østrogen og progesteron reseptorer var lav, og forfatterne av artikkelen mener den var for lav til å antyde noe sammenhang mellom hormoner og angiogenese/etiologi. (29)

Som en konklusjon kan man si at man tross manges undersøkelser med diverse teknikker, fortsatt ikke har løst problemet rundt JNA's etiologi.

2)Vaskulære malformasjoner

Beham et al. var spesielt interessert i den vaskulære arkitekturen. I deres undersøkelse fra 2000 brukte de immunhistokjemi og elektronmikroskop for å se på den morfologiske strukturen til blodårene i tumor. De fant at endotelcellene i det normale endotellaget består av akkurat det samme som annet endotel; de uttrykker vimentin, FVIII-R antigen og har en affinitet for UEA I. Endotelcellene i de små årene uttrykker også økt mengde CD34-antigen, noe som er en indikasjon på proliferativ angiogenese. En annen vekstfaktor som er viktig for angiogenesen, bFGF, var også å finne i de små årene. TGF-beta1 fant man derimot både i små og store årer.

Ved hjelp av elektronmikroskop så de på lamina, som tidligere er beskrevet både som diskontinuerlig og kontinuerlig/normalt. I sin studie finner Beham et al. at lamina er defekt. Hva pericytter angår, har de vært beskrevet i tidligere studier, men ingen har rapportert noe uregelmessig ved disse eller evt. mangel på tilstedeværelse. Beham et al. fant en varierende grad av pericytter rundt endotelcellene, og i enkelte tilfeller var det ingen pericytter.(3) Når man summerer alle morfologiske uregelmessigheter som er vist i denne artikkelen mener forfatterne å kunne konkludere med at JNA representerer en vaskulære malformasjon.

Liang et al. (2000) studerte 25 tumorer både immunhistokjemisk og i lysmikroskop. Under endotelet fant de at det var et tynt lag med spoleformede celler. Dette cellelaget viste positiv reaksjon på glatt muskel aktin og var ensartet med pericytter. Alle kapillærene hadde to lag; endoteliale celler og pericytter. I utviklingen av årene ble lumen bredere og endotelet inneholdt mer organeller i cytoplasma, inkludert mange mitokondrier, endoplasmatiske retikulum, Golgi apparat og Weibel-Palade "bodies" med basal membran-liknede substans under. De perivaskulære cellene ble lengre ut i forløpet mer langstrakte. De inneholdt intermediære cytoplasmatiske filamenter. Rundt var det en ufullstendig ekstern lamina. Innimellom det vaskulære nettverket kunne man finne fibroblaster og myofibroblaster. Fibroblastene inneholdt mye retikulum, veldefinert Golgi apparat og et fremtredende nucleoli. Alt dette tyder på en aktiv proteinsyntese. Den typiske myofibroblasten hadde mye retikulum og perifere samlinger av mikrofilamenter med "dense bodies". Den man også fant i denne studien av var at den vaskulære komponenten avtar i sentrum av tumor, og det fibrøse elementet overtar. Dette kan likne en reparasjonsprosess. I sin diskusjon av studien sier Liang et al. at JNA hadde et begrenset, ikke ukontrollert vekstpotensial og likner i noen grad på granulasjonsvev i reparasjonsprosessen. Dessuten kan den tocellede sammensetningen av endotel og pericytter gå i retning av en reaktiv, men ikke monocellulær, neoplastisk prosess. Det at det også finnes så mange morfologisk forskjellige årer kan tenkes å være en feil i utviklingen, mer enn en neoplastisk proliferasjon. Derfor konkluderer studien med at de tror dette kan dreie seg om et hemangiom – et vaskulært hamartom eller en patologisk og reaktiv proliferasjon av årer. (23)

JNA syns ikke å representere en ekte neoplasme, men mer en naturlig prosess i reparasjonen av mikrohemorhager, uten at man vet hvorfor disse oppstår i fossa pterygopalatina. Sennes et al. (31) referer til Liang et al. som har funnet at sentrum av JNA er mer fibrøst og viser lavere vevsaktivitet enn periferien som er mer aktiv og vaskulær. Det er også observert at vevet "modnes" i form av at den fibrøse komponenten øker og den vaskulære komponenten avtar. Sennes et al. gjorde en histologiske (lysmikroskop) og morfologisk vurdering av tumor fra 35 pasienter uten tidligere behandling. Dette ble vurdert opp mot kliniske manifestasjoner av tumor. Resultatet ble at det observeres en korrelasjon mellom den histologiske modningen av vevet i midten av tumor og de kliniske manifestasjonene hos pasientene. De mener at dette er et bevis for at JNA er en prosess av gradvis og progressiv omdannelse av vev fra et mer vaskulært stadium til et mer fibrøst stadium.

3) Genetikk

På begynnelsen av '90 tallet fant Giardello et al. (1993) og Ferouz et al. (1995) ut at det var en økt frekvens av JNA blant pasienter med familiær adenoid polypose. (i Abraham et al., 2001) FAP er en autosomal dominant arvelig sykdom, som karakteriseres av et stort antall polypper i sigmoideum og rectum. Sykdommen forårsakes av nedarvede mutasjoner i tumorsuppressorgenet APC. (2) Produktet til APC genet regulerer nivået av beta-catenin protein. Dette igjen virker både som en submembranøs komponent i cadherin-mediert celle-celle adhesjon og som en nedstrøms transkripsjons aktivator i Wnt signalveien. Store deler av colorectal adenomer og carsinomer inneholder enten en inaktivering av APC-genet på begge alleler, eller en aktivert beta-catenin gen mutasjon. Abraham et al. (2001) hadde en hypotese om at den økte frekvensen av JNA hos pasientene med FAP og germline mutasjon i APCgener hentyder at JNA kanskje kommer av forandringer i APC/beta-catenin veien. Det de fant i sin studie var en nukleær akkumulasjon av beta-catenin i alle JNA, og beta-catenin mutasjon i 75% av JNA som var undersøkt. Denne høye frekvensen av beta-cateninmutasjoner i sporadisk oppstått JNA, satt i sammenheng med økt frekvens av JNA

blant pasienter med FAP, gjør at forfatterne av artikkelen foreslår at JNA kommer av forstyrrelser i APC/beta-catenin veien. De fant også identiske mutasjoner i både primærtumor og tumor etter tilbakefall. I sin studie fant de også at det var en sterk opphopning av beta-catenin protein i kjernen til de stromale cellene, mens endotelcellene og de vaskulære glatte muskelcellene ikke viste tegn til å inneholde beta-catenin protein. De skriver i sin artikkel at tidligere beskrivelser av tumor ikke har vært enige i hvilke celler som muligens er de neoplastiske. De konkluderer med at deres funn viser at de stromale cellene er neoplastiske – ikke de vaskulære (1)

Zhang et al. gjorde en studie i 2003, hvor de så på vekstfaktorer og reseptorer i JNA og nasale polypper. De hadde et materiale på 12 JNA og 15 nasale polypper, hvor det i begge grupper ble gjort immunhistokjemiske tester på både stromale og endoteliale celler. Konklusjonen på studien var at det ble funnet en signifikant høyere forekomst av c-Kit i JNA. Dette kan være viktig med tanke på adjuvant behandling av JNA med STI571 (En medisin som blokkerer proteinet laget av bcr/abl onkogener - en type tyrosinkinase hemmer.) Det ble også funnet høy forekomst av beta-catenin, noe som er i overensstemmelse med tidligere studier. (Abraham et al., 2001) Forfatterne av artikkelen konkluderer også med at det er mest sannsynlig de stromale cellene som er neoplastiske – ikke de vaskulære.(38)

Guertl et al. har også lest artiklene til Giardello et al. og Ferouz et al., som er nevnt ovenfor. Guertl et al. skrev en artikkel hvor de tenkte seg en hypotese; ”nasopharyngeal anigofibrom var en ekstracoloneal manifestasjon av adenomatøs polyposis coli”, og de ville teste validiteten av denne hypotesen med en DNA analyse av adenomatøs polypose genet. Etter sin studie konkluderer de med at APCgenet ikke spiller en viktig rolle i patogenes til JNA. De er dog enige i, at data funnet tidligere, indikerer en genetisk link, og de mener da at den sammenhengningen må sitte i området rundt APC genet. (16)

Coutinho et al. er også interessert i arbeidet til Giardiello et al. (1993). De la fram en hypotese som skulle teste om andre gener som var assosiert med sporadiske colon carsinom, som Ki-ras onkogener, også er assosiert med JNA. De ville prøve å finne en mulig sammenheng mellom Ki-ras og Ha-ras mutasjoner innen kodon 12, 13, 59 og 61 og utvikling av hode/hals tumorer og JNA. Studien gikk ut på å sjekke tumor DNA fra hode/hals cancer og fra JNA pasienter for punktmutasjon i Ha-ras og Ki-ras gener. Ingen mutasjoner ble funnet i begge serier av DNA prøver analysert for kodon 12, 13, 59 og 61 for Ha-ras og Ki-ras gener (6)

Coutinho-Camillo et al. analyserte imprinting status og mengde av IGF2 og H19 gener i 27 tilfeller av JNA. ”Genomisk imprinting er en mekanisme som regulerer ekspresjon eller represjon av gener, avhengig av deres parentale opprinnelse”.(40) Tidligere har noen av forfatterne av denne artikkelen funnet en økt mengde IGF 2 i 53% av tumorer undersøkt. (Nagai et al, 1996) De har derfor gjort seg noen tanker om at dette genet kanskje kan være med i tumorigenesen. IGF2 genet er lokalisert på den korte armen av kromosom 11(11p15.5). Hvordan IGF2 uttrykkes er under kontroll av fire forskjellige promotorer. Disse er vevspesifikke.(Vu et al., 1996 i Coutinho-Camillo et al., 2003) Uansett, IGF2 er et mål for genomisk imprinting, da det bare uttrykkes på det paternelle allelet. (Falls et al., 1999) Det er identifisert flere humane gener som virker på denne måten. Et av de andre geneene er H19, som også sitter på den korte armen av kromosom 11 (11p15.5regionen), men til forskjell fra IGF2 blir det transkribert fra det maternelle allelet. H19 koder for et RNA, og man vet ennå ikke helt hva dette gjør, men det kan være mulig det fungerer som et tumorsupressorgen. (Hao et al., 1993 i Coutinho-Camillo et al., 2003) Mangel på imprinting av IGF2 og H19, noe som gir et biallelisk uttrykk, har vært assosiert med andre former for cancerutvikling både hos barn

og voksne. (Taniguchi et al., 1995; Kondo et al., 1994, 1995; Uyeno et al., 1996 i Coutinho-Camillo et. al., 2003) Resultatet av studien viste IGF2 var uttrykt biallelisk i 50% av tumorer undersøkt. Det ble ikke gjort funn av biallelisk uttrykk for H19. Det man derimot så var at residiv hadde en økt mengde av IGF2, H19 eller begge, hvilket kunne antyde at økt uttrykk av IGF2genet og/eller H19genet kan være assosiert med dårligere prognose av JNA. Forfatterne konkluderer sin artikkel med at selv om det må gjøres flere studier på dette feltet for å komme til en endelig konklusjon, er denne studien den første til å vise at forandring i IGF2/H19 imprinting regionen kan spille en rolle for utviklingen av JNA.(7)

Schiff et al. (1992) og Nagai et al. (1996) hevder at tumor promotorer muligens spiller en rolle i etiologien til JNA. Gautham et al. ville derfor, i sin artikkel fra 2002, prøve å finne ut om det var en korrelasjon mellom mengden GSTM1 gen og JNA. GSTM1 er et velkjent beskyttende gen. I sin konklusjon hevder Gautham et al. at de har funnet signifikant mindre GSTM1 gen produkt i JNA. Og de gjør seg tanker om at dette kan være en av faktorene som er ansvarlig for en tumorutvikling, sammen med andre ennå ukjente årsaker. (14)

Heinrich et al. var interessert i å se på genomisk ubalanse i JNA. De gjorde en studie med 22 pasienter, hvor det var 16 med primærtumor og 6 med residiv. De fant en korrelasjon mellom DNA amplifikasjon i primærtumor og residiv av JNA. Felles for alle disse tumorer var en lokal økning av kromosomer på 1p, 10q, 12q, 16p, 19p, 19q og 20q. Disse sju loci inneholder flere onkogener, som muligens er amplifisert og derfor overrepresentert i JNA. I tillegg ble det funnet tap av DNA på Y-kromosomet på 7 primærtumorer og 3 residiv. Forfatterne av artikkelen konkluderer at denne studien støtter en teori om at aktiverte onkogener resulterer i residiv av tumor. De tror ikke residiv bare skyldes ufullstendig reseksjon av tumor, da det finnes flere pasienter med gjenværende tumormasse som forblir symptomfrie. De mener kromosomanalyse for estimering av prognose er noe for fremtiden, men det må gjøres flere analyser innen dette feltet før den tid. (17)

4) Vev på basis cranii

I sin artikkel fra 2004 skriver Ganesh et al. i sin innledning at JNA kommer fra bindevev i nasofarynx. De referer til en artikkel skrevet av Economou et al. (1988). Economou et al., er noe usikker på etiologien. De diskuterer først hormonteorien, men så kommer de inne på teorien om et desmoplastisk respons i det nasofaryngeale periostium pga feil plassering av vaskulært vev. Det vaskulære vevet kan muligens likne på vevet som finnes in concha inferior. Det konkluderes med at det er ingen sikre bevis. Denne teorien om etiologien til JNA er også beskrevet av Ward PH (1983) i Tewfik et al. (1999) (12)

Behandling

Med tiden har det vært forsøkt mange forskjellige måter å behandle JNA på, inkludert kirurgi, stråling, kjemoterapi, kryokirurgi og hormonterapi. (32) WHO skriver i sin rapport fra 2005 at stråling har vært brukt med suksess på store intrakranielle tumorer, eller residiv, men kirurgi er fremdeles den mest brukte behandlingsmetoden. I Norge behandles JNA med kirurgi. Prof. Boysen forteller at det er brukt strålebehandling på et residiv på Rikshospitalet. Behandlingen som gis avhenger av tumors omfang, av intrakraniell vekst, behandlende institusjons erfaring og dels tradisjon. Det er frykten for stråleinduserte svulster som gjør at man er restriktiv med strålebehandling. (personlig meddelt) (19)

Cansiz et al. legger også vekt på at det som er viktig for en vellykket operasjon er lokalisasjon og spredning av tumor, samt et trent kirurgisk team. De beskriver i sin artikkel de mest brukte kirurgiske måtene; transpalatal, Le Fort I maxillotomi, medial maxillotomi, facial translaksjon, infratemporal, intranasal endoskopi og midfacial degloving. (Fagan et al., 1997; Howard and Lund, 1992 i Cansiz et al., 2006). Konklusjonen på artikkelen er at de beste resultatene av behandlingen får man hvis man bruker endoskopisk transnasal tilnærming på tumor som er i tidlig fase (4, 5), men endoskopisk transnasal tilnærming blir sett på som kontraindisert i noen tilfeller av stage III og stage IV. I disse tilfellene brukes modifisert midfacial degloving. Dette gjelder alle tumorer som klassifiseres som noe mer avansert. (4) Med nye kirurgiske metoder og instrumenter i fremtiden vil mest sannsynlig være mulig å operere mange flere pasienter og mer avanserte stadier av JNA. (5, 9) Endoskopisk transnasal tilnærming har den fordelen at gir en vesentlig lettere tilgang. Dessuten er denne typen kirurgi assosiert med minimal morbiditet og færre døgn på sykehus. (4, 32) Ulempen er at man har begrenset med tilgang og fort mister innsyn hvis en blødning skulle oppstå under inngrepet. (4) Man skal være klar over at a. sphenopalatina alltid er i operasjonsfeltet. Den er å finne i den mediale del av fossa pterygopalatina og må kauteriseres eller klipses før disseksjon av tumor begynner. (32)

Midfacial degloving gjøres ved at man legger et snitt i slimhinnen sublabialt og dissekerer hud/underhud og periost fra overkjevens overflate. Ved hjelp av et snitt i slimhinnen på neseseptum, samt gulv og lateralsiden av nesen, kan bløtdelene over neseskjelettet løsnes sammen med bløtdelene over overkjeven. Denne tilgangen beskrives som er et alternativ til en lateral rhinotomi.

(<http://www.oncolex.no/Hodehals/Diagnoser/Nese%20bihuler/Prosedyre katalog/BEHANDLING/Kirurgi/Facial%20degloving.aspx?lg=procedure>, [hentet fra internett 07.09.08])

Fordelen med denne type operasjon er at det gir en veldig god oversikt over lesjonen og direkte kontroll av a. maxillaris interna i fossa pterygopalatina. Kosmetisk gir det også et svært godt resultat. Komplikasjoner etter inngrepet kan være stor blødning eller parestesier i huden over inngrepet. Andre komplikasjoner kan være oro-antral fistel, epiphora og vestibular stenose. Hvis det er nødvendig, pga intrakraniell ekstensjon, kan midfacial degloving kombineres med facial translaksjon eller transkranielle teknikker. (4) Slike omfattende inngrep har Rikshospitalet foreløpig sendt til London, England. (personlig meddelt, prof. Boysen)

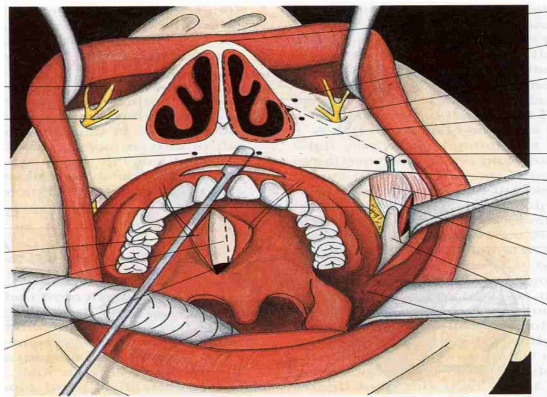
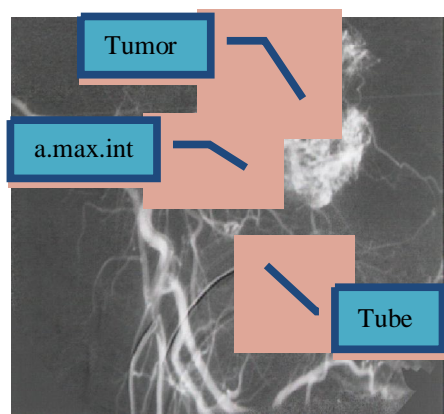


Fig.6 Midfacial degloving

De lærde strides noe i forhold til preoperativ embolisering. Hensikten med preoperativ embolisering er ikke bare for å tette den arterien som tilfører tumoren blod, men også å provosere progressiv dannelse av tromboser i de små distale årene av tumor. (Standefer et al., 1983 i Cansiz et al., 2006). Det sies også at denne prosedyren reduserer nødvendigheten av blodtransfusjon, men man skal være klar over at det kan oppstå massiv blødning selv med embolisering. Ved Rikshospitalet har de konsekvent brukt embolisering. Det er da rapportert om blødning på 200-300 ml (personlig meddelt, prof. Boysen).

Det er beskrevet at embolisering kan øke sjansen for inkomplett fjerning av tumor (Mann et



*Fig.7A; Angiografi.
A.maxillaris interna – før
embolisering.*



*Fig. 7B; Angiografi – etter
embolisering.*

al., 2004 i Cansiz et al., 2006) Adekvat embolisering er viktig for å få fjernet tumor endoskopisk transnasalt. (5) På den annen side – det er også artikler hvor de konkluderer med at det fint går an å gjøre kirurgi på JNA uten preoperativ embolisering og med akseptabelt intraoperabelt blodtap og lav residivrate. I sin artikkel beskriver El-Banhawy et al. en studie hvor 20 pasienter med type III JNA (Fisch-klassifikasjon) ble operert med midfacial degloving assistert av endoskop uten preoperativ embolisering. 2 fikk residiv, og ingen av disse fikk igjen residiv etter den 2.operasjonen. (10)

Howard et al. (1999) skriver i sin artikkel at preoperativ embolisering er med på å krympe tumor, men dette igjen vil gjøre at tumor blir vanskeligere å fjerne, spesielt hvis det er mye spredning i os sphenoidale. Howard et al. mener at hvis det viser seg på CT at det er spredning til os sphenoidale så er embolisering kontraindisert (25)

Prognose

Selv om denne type tumorer er histologisk benign, mener Abraham et al. (2001) at den har 21-34 % sjanse for å komme tilbake etter kirurgi. Zhang et al. (2003) har fra flere kilder en residivrate på opptil 42 %. Imidlertid er det andre grunner til at denne typen benign tumor må oppdages tidlig. Den kan skape en livstruende blødning (26) og dessuten eroderer den ben (13). JNA kan ekspandere både orbitalt (13) og intrakranielt (9-11, 20, 21, 27, 28, 32, 38), og forårsaker både funksjonelle og strukturelle ødeleggelser. Saylam et al. (2006) har viser til flere kilder med bevis for at intrakraniell spredning skjer i 10-20% av tilfellene. Tsai et al. (2002) refererer i sin artikkel til Jafek et al. (1979) som har funnet 36% intrakraniell affeksjon. I WHO's rapport fra 2005 (22) står det at man regner med residiv hos ca 20% av pasienten, mest vanlig intrakranielt, og inne de to første årene etter diagnosen er satt. Neel et al. (1973) og Stansbie and Phelps (1986) (i Cansiz et al, 2006) rapporterer om tilfeller av spontan regresjon, men dette er kun registrert hos pasienter som har fått residiv. Douglas og Wormald (2006) skriver i sin artikkel at selv om tilbakefall nesten alltid reflekterer en aggressiv tumor, finnes det flere godt dokumenterte tilfeller hvor ufullstendig reseksjon av tumor har vist seg å ikke vokse på nytt, også etter noe tid. De peker derfor på muligheten av å heller la deler av tumor være igjen, enn å risikere stor morbiditet.(9) Den må i så fall følges nøye. (personlig meddelt, prof. Boysen)

Howard et al. (1999) hadde funnet ut gjennom mange års erfaring med angiofibrompasienter at hvis det var innvekst av tumor i os sphenoidale var det stor sjanse for tilbakefall. 93 % av residivene ble funnet hos disse pasientene. (25) De gjorde derfor en ny studie med to kohorter, alle hadde vært behandlet med midfacial degloving. Den første gruppen hadde 8 residiv, hvorav en av dem hadde flere. I den andre kohorten hadde man, i tillegg til midfacial degloving, vært nøye med å drille ut all tumormasse fra canalis pterygoideus og basis på os sphenoidale. Ingen fikk residiv i denne gruppen. Etterkontrollen var fra 6 måneder til 3 års. Howard et al. konkludere sin artikkel med at det som kan hindre residiv er nøye fjerning av tumormasser i canalis pterygoideus og på basis av os sphenoidale. (19)

Jeg vil også referere til Loven og Boysen (J Otolaryngol 16:1-3:1986) som fant at det relative volum av tumorens kar har betydning for prognosen, d.v.s. svulster med det høyeste relative volum av tynnveggede kar har størst tendens til residiv. (personlig meddelt, prof. Boysen)

Differential diagnoser

Disse inkluderer andre benigne og maligne lesjoner i nasopharynx som choanal polypp, hypertrofiske bakre conchaender (personlig meddelt, prof. Boysen), angiomatøs polypp, chordom, nasopharyngeal carsinoma, adenoca, rhabdomyosarkom, nasopharyngeal cyste og pyogent granulom. (13) Cancer sees helst i høyere alder. Sarkom derimot kan en sjelden gang opptre hos barn. (personlig meddelt, prof. Boysen) Det er viktig å huske at man istedenfor å ta en biopsi baserer seg på billeddiagnostikk. (24)

Resyme

Fra det jeg har lest konkluderer jeg med at tumor evt. den vaskulære malformasjonen har et "site of origion". Den har et sted den oppstår fra – enten det er fossa pterygopalatina eller superiore del av foramen sphenopalatinum.

Hvis jeg sammenfatter alle artiklene og teoriene ovenfor ser det ut for meg som tumor med stor sannsynlighet har østrogenreseptor-beta og en varierende mengde androgenreseptorer. Det man enes om er at det er normale verdier av kjønnshormoner i serum. Det ser også ut som tumor uttrykker liknede reseptortyper som finnes i nasale concha. Det er nevnt i en av artiklene at JNA kan sammenliknes med erektilt vev og man antar derfor at veksten er stimulert av mannlige kjønnshormoner. (34) Det finnes erektilt vev i nesen – ved nedre del av septum samt på concha media og inferior, spesielt baktil, er det et finmasket plexus av tynnveggede vener. Disse kalles kavernøse sinusoider. Varierende blodgjennomstrømming i disse som følge av åpning eller lukking av arterio-venøse anastomoser fremkaller periodisk oppsvulming (15) Avstanden fra conchae til fossa pterygopalatina/foramen sphenopalatinum er ikke lang. Kan det være vev herfra som er på feil plass? Denne teorien henger litt sammen med teorien om at JNA kan være en desmoplastisk respons i det nasopharyngeale periostium pga feil plassering av vaskulært vev. Vevet kan likne på vevet i concha inferior. (12) Hvis det lar seg gjøre, hadde det vært spennende å undersøke dette!

Det er gjort undersøkelser for angiogenetiske vekstfaktorer og reseptorer, som muligens er involvert i JNA-vekst og vaskularisering. Det er ikke funnet korrelasjon mellom alder, klassifikasjon, tilbakefall og mikrovaskulære tetthet. Det man derimot fant var at økt mengde FLK-1, det stromale TGF-beta1 nivået, høyt nivå av bFGF i stromale celler og mengden Hif-1 alfa var korrelert med økt mikrovaskulær tetthet. Det virker derfor som vekst og

vaskularisering av JNA kommer fra faktorer skilt ut av stromale fibroblaster. Det at man finner økt mengde FLK-1 på andre celler enn endotelceller, kan også understøtte den neoplastiske naturen til de stromale cellene i JNA. (30) Funn på gener gjør at også Abraham et al (2001) og Zhang et al (2003) konkluderer sine artikler med at det er de stromale cellene som er de neoplastiske, ikke de vaskulære.

Beham et al mener å ha funnet bevis for at JNA er en vaskulær malformasjon. (3)

Liang et al mener også at pga av funn av så mange morfologisk forskjellige årer kan det tenkes å være en feil i utviklingen, mer enn en neoplastisk proliferasjon. De konkluderer med at det kan dreie seg om eventuelt et hemangiom – et vaskulært hamartom eller en patologisk og reaktiv proliferasjon av årer. (23)

Sennes et al (31) mener at det kan dreie seg om en naturlig prosess, en reparasjon av mikrohemorragier. De legger vekt på at JNA er en prosess av gradvis og progressiv omdannelse av vev fra et mer vaskulært stadium til et mer fibrøst stadium.

Andre har tenkt seg muligheten av at dette er vev på avveie, men hvorfor er årene patologiske? Hvis dette hadde vært en naturlig reparasjonsprosess ville vel det mikrovaskulære systemet vært normalt. Kan det dreie seg om vaskulært patologisk vev på feil sted? Og hvorfor oppstår det akkurat her?

Det er testet for flere onkogener, som Ha-ras og Ki-ras, uten at det er funnet mutasjoner i tumor-DNA. (6) I IGF2/H19 imprintingen derimot mener man å ha funnet en forandring som kan spille en rolle for utviklingen av JNA. Nå viser det seg at IGF2 bare uttrykkes på det paternelle allelet og H19 uttrykkes bare på det maternelle allelet. (7) Kan dette være med på å forklare hvorfor bare gutter får denne type tumor?

Det er også funnet mindre GSTM1 genprodukt av JNA – noe som kan være en av faktorene som er ansvarlig for en tumorutvikling.

Det er fortsatt mange spørsmål vedrørende patogenese og etiologi som ennå ikke er besvart hva angår juvenile nasofaryngeale angiofibrom. Ny teknologi kan gi nye svar, og det blir spennende å se hva man ender opp med som endelig konklusjon. Spesielt spennende vil det være å gjøre histologiske undersøkelser av området på kadavre.

Addendum

Oppgaven er basert på et litteratursøk i Pub-med. Det er ikke gjennomført en fullstendig, systematisk gjennomgang av all tilgjengelig litteratur. Et skjønnsmessig utvalg av artikler ligger til grunn for dette arbeidet. Følgende søkeord ble brukt ”juvenile nasopharyngeal angiofibroma AND etiology”. Jeg har tatt for meg artikler som er utgitt og publisert på pubmed de 10 siste årene, og som er skrevet på engelsk. Søket ga et resultat på 49 artikler. Jeg har lest igjennom artiklene spesielt med tanke på å finne ut om det er skrevet noe nytt om etiologien til juvenile nasofaryngeal angiofibrom. Jeg har etter hvert som jeg har arbeidet med oppgaven, også lest andre artikler jeg har kommet over, som jeg mente var av relevans til oppgaven. Disse artiklene kan være av noe eldre årgang enn ovennevnte. Jeg har også sett på artikler av forfattere min veileder, prof. Morten Boysen, anbefalte. Angiografibildene, CT bildene og histologibildene i oppgaven er gjengitt med tillatelse av prof. Boysen. Skissen av craniumet er en egen skisse, frihåndstegnet, etter anatomisk atlas, Sobotta (1993).

Det jeg fort fant ut da jeg begynte å jobbe med oppgaven, var at man vet ikke sikkert etiologien til JNA, det verserer flere teorier på området. Jeg bestemte meg derfor for å lage en oversikt over sykdommen, og ta med de forskjellige teoriene jeg fant på etiologi.

Dette er en veldig sjelden tilstand, men jeg synes likevel det er viktig at JNA er kjent. Når man får inn en gutt / ung mann med ensidig nesetetthet og epistaxis burde man kunne tenke på muligheten av JNA. Tidlig diagnostikk vil kunne minske sjansen for komplikasjoner fra både sykdomsprosessen selv, fra selve det kirurgiske inngrepet, og sist men ikke minst sjansen for residiv.

Oppgaven har vært lærerik å skrive, både med tanke på det å lese artikler, vurdere hvilke artikler som er relevante og ikke minst bare det å søke etter artiklene. Med den store mengden informasjon som er i dag, er det viktig å kunne finne relevant informasjon, og å kunne skille gode artikler fra dårlige. JNA er en veldig sjelden sykdom. Mest sannsynlig kommer jeg aldri bort i en pasient med JNA, men jeg kommer nok til å tenke meg om to ganger før jeg tar biopsi av en oppfylning i nesekaviteten til en gutt med ensidig nesetetthet og epistaxis. Jeg har dessuten lært noe om måten å legge opp en oppgave på, søke etter relevant informasjon i forhold til oppgaven.

Jeg vil rette en stor takk til prof. Morten Boysen som har vist meg hvordan en god veileder bør være - med sin tilgjengelighet, konstruktive kritikk og gode tips.

Forklaring på forkortelser

- ✓ GSTM1 ; glutathion S-transferase
- ✓ Weibel-Palade "bodies"; organeller i endotelet - VonWillebrand faktor og P-selectin
- ✓ Platelet derived growth factor B; viktig for proliferasjon av endotel
- ✓ S-100 protein ; normalt i celler derivert fra crista neuralis (Schwann celler, melanocytter og gliaceller), chondrocytter, adipocytter, myoepitheliale celler, makrofager, Langerhans celler, dendritiske celler, og keratinocytter. Kan brukes som tumormarkører og epidermal differensiering.
- ✓ CD34 og CD31; endotelmarkører
- ✓ insulin-like growth factor type II; viktig veksthormon i fosterlivet.
- ✓ FVIII-R Ag ; faktor VIII-relatert antigen
- ✓ UEA I ; Ulex europaeus agglutinin-I er et lektin
- ✓ bFGF ; basic fibroblast growth factor bidrar til angiogenese
- ✓ TGF-beta1; transforming growthfactor beta 1, et cytokin som er med i kontrollen av cellevekst, celleproliferasjon, celle differensiering og apoptose.
- ✓ Hif-1 alfa ; Transkripsjonsfaktoren hypoksiinduserbar faktor 1 α ser ut til å være en oksygen og metabolismesensor, og den induserer produksjon av ulike endoteliale vekstfaktorer
- ✓ PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen er et protein som samarbeider med DNA polymerase delta i eukaryote celler.
- ✓ c-kit; proto-onkogen
- ✓ STI571; en medisin som blokkerer proteinet laget av bcr/abl onkogener. Det er en type tyrosinkinase hemmer.
- ✓ VEGF ; Vascular endothelial growth factor er et viktig signalprotein som er med i både vaskulogenesen og anigogenesen.
- ✓ FLT-1; Fms-related tyrosine kinase 1 (vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor receptor), også kjent som FLT1, et humant gen. Viser tyrosin protein kinase aktivitet som er viktig for kontroll av celleproliferasjon og differensiering. FLT-1 har affinitet for VEGF.
- ✓ FLK-1; også en membran reseptor tyrosine kinase, sannsynlig involvert i vekst av endoteliale celler. FLK-1 har høy affinitet for VEGF.
- ✓ Vimentin; et intermediært filament som er veldig fremtredende i cytoplasma i celler som er utsatt for mekanisk stress.

Litteraturliste

1. Abraham, S.C. et al. (2001) Frequent beta-catenin mutations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Am J Pathol.*, 158 (3):1073-8
2. Andreasen P. et al (2001) Genetisk analyse ved familiær adenomatøs polypose. *Tidsskrift for Norske legeförening*, 121: 64-8
3. Beham A. et al. (2000) Nasopharyngeal angiofibroma: true neoplasm or vascular malformation? *Adv Anat Pathol.*, 7(1):36-46.
4. Cansiz H, Güvenç MG, Sekercioglu N. (2006) Surgical approaches to juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Craniomaxillofac Surg.* 34(1):3-8. Epub 2005 Dec 15.
5. Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB, Jungreis CA. Endoscopic and endoscopic-assisted surgery for juvenile angiofibroma. *Laryngoscope.* 2001 Mar;111(3):483-7.
6. Coutinho CM, Bassini AS, Gutiérrez LG, Butugan O, Kowalski LP, Brentani MM, Nagai MA. Genetic alterations in Ki-ras and Ha-ras genes in juvenile nasopharyngeal angiofibromas and head and neck cancer. *Sao Paulo Med J.* 1999 May 6;117(3):113-20.
7. Coutinho-Camillo CM, Brentani MM, Butugan O, Torloni H, Nagai MA. Relaxation of imprinting of IGFII gene in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Diagn Mol Pathol.* 2003 Mar;12(1):57-62.
8. Coutinho-Camillo CM, Brentani MM, Nagai MA. Genetic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Head Neck.* 2008 Mar;30(3):390-400
9. Douglas R, Wormald PJ. Endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma: where are the limits? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Feb;14(1):1-5
10. El-Banhawy OA, Ragab A, El-Sharnoby MM. Surgical resection of type III juvenile angiofibroma without preoperative embolization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Oct;70(10):1715-23
11. Ezri T, Roth Y, Geva D, Konichezky S, Marshak G, Halperin D. Anesthetic management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003 Oct;17(5):622-4.
12. Fonseca RA, Dantas MA, Kaga T, Spaide RF. Combined hamartoma of the retina and retinal pigment epithelium associated with juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Ophthalmol.* 2001 Jul;132(1):131-2.
13. Ganesh A, Dondey J, Forte V, Drake JM, Gentili F, Armstrong D, Phillips J, Buncic JR. Orbital involvement by nasopharyngeal angiofibroma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2004 Mar-Apr;41(2):116-21.
14. Gautham K, Ogale SB, Shraddha RU, Ajay D. Expression of GSTM1 in angiofibromas. *J Laryngol Otol.* 2002 May;116(5):352-4.
15. Geneser, F. (2002) Histologi - på molekylærbiologisk grundlag. 1.utgave, 3.opplag, Danmark, Munkegaard-
16. Guertl B, Beham A, Zechner R, Stammberger H, Hoefler G. Nasopharyngeal angiofibroma: an APC-gene-associated tumor? *Hum Pathol.* 2000 Nov;31(11):1411-3.
17. Heinrich UR, Brieger J, Gosepath J, Wierzbicka M, Sokolov M, Roth Y, Szyfter W, Bittinger F, Mann WJ. Frequent chromosomal gains in recurrent juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007 Jun;175(2):138-43.
18. Hillel AT, Metzinger RC, Nemechek AJ, Nuss DW. Loss of reflex tearing: an expected consequence of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Oct;133(4):605-10.
19. Howard DJ, Lloyd G, Lund V. Recurrence and its avoidance in juvenile angiofibroma. *Laryngoscope.* 2001 Sep;111(9):1509-11.
20. Huang RY, Damrose EJ, Blackwell KE, Cohen AN, Calcaterra TC. Extranasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Nov 30;56(1):59-64.

21. Ikram M, Khan K, Murad M, Haq TU. Facial nerve palsy unusual complication of percutaneous angiography and embolization for juvenile angiofibroma. *J Pak Med Assoc.* 1999 Aug;49(8):201-2.
22. Leon Barnes, John W. Evenson, Peter Reichart, David Sidransky (2005) *Pathology and Genetics of head and neck tumours.* (World Health Organization Classification of Tumours) Lyon: IARC
23. Liang J, Yi Z, Lianq P. The nature of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Oct;123(4):475-81.
24. Lloyd G, Howard D, Lund VJ, Savy L. Imaging for juvenile angiofibroma. *J Laryngol Otol.* 2000 Sep;114(9):727-30.
25. Lloyd G, Howard D, Phelps P, Cheesman A. Juvenile angiofibroma: the lessons of 20 years of modern imaging. *J Laryngol Otol.* 1999 Feb;113(2):127-34.
26. Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Oztürk MH, Ozcebe O, Yücel OT, Akyol U. Nasopharyngeal angiofibroma in a patient with haemophilia A: a bleeding tumour in a bleeding-prone patient. *Haemophilia.* 1999 May;5(3):207-8.
27. Patrocínio JA, Patrocínio LG, Martins LP, da Cunha AR. Vision recovery following nasopharyngeal angiofibroma excision. *Auris Nasus Larynx.* 2002 Jul;29(3):309-11.
28. Rao BN, Shewalkar BK. Clinical profile and multimodality approach in the management of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Indian J Cancer.* 2000 Dec;37(4):133-9.
29. Saylam G, Yücel OT, Sungur A, Onerci M. Proliferation, angiogenesis and hormonal markers in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006 Feb;70(2):227-34
30. Schuon R, Brieger J, Heinrich UR, Roth Y, Szyfter W, Mann WJ. Immunohistochemical analysis of growth mechanisms in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007 Apr;264(4):389-94
31. Sennes LU, Fortes FS, Butugan O, Saldiva PH, Bernardi FC. Tissue maturation correlating to clinical manifestations in juvenile angiofibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005 Sep;114(9):705-8.
32. Tosun F, Ozer C, Gerek M, Yetiser S. Surgical approaches for nasopharyngeal angiofibroma: comparative analysis and current trends. *J Craniofac Surg.* 2006 Jan;17(1):15-20.
33. Tsai EC, Santoreneos S, Rutka JT. Tumors of the skull base in children: review of tumor types and management strategies. *Neurosurg Focus.* 2002 May 15;12(5):e1.
34. Valanzano R, Curia MC, Aceto G, Veschi S, De Lellis L, Catalano T, La Rocca G, Battista P, Cama A, Tonelli F, Mariani-Costantini R. Genetic evidence that juvenile nasopharyngeal angiofibroma is an integral FAP tumour. *Gut.* 2005 Jul;54(7):1046-7.
35. Vinaitheerthan M, Gunasekaran S, Gilbert-Barness E. Pathology teach and tell: nasopharyngeal angiofibroma. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2003 Jul-Aug;22(4):363-7. No abstract available. Erratum in: *Pediatr Pathol Mol Med.* 2003 Nov-Dec;22(6):497.
36. Wang WH, Lee SS, Wang LF, Lai CS. Repair oronasal fistula in a treated juvenile nasopharyngeal angiofibroma patient. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(10):1148-51.
37. Windfuhr JP, Remmert S. Extranasopharyngeal angiofibroma: etiology, incidence and management. *Acta Otolaryngol.* 2004 Oct;124(8):880-9.
38. Zhang PJ, Weber R, Liang HH, Pasha TL, LiVolsi VA. Growth factors and receptors in juvenile nasopharyngeal angiofibroma and nasal polyps: an immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Nov;127(11):1480-4.
39. Zito J, Fitzpatrick P, Amedee R. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J La State Med Soc.* 2001 Aug;153(8):395-8.
40. Ørstavik KH, Genomisk imprinting og arvelig sykdom, *Tidsskr Nor Lægeforen* 1999; 119: 835-8